

DOCKET NO.: 215409US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Eiji SHIOJIRI, et al.
SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION
FILED: HEREWITH
INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/02687
INTERNATIONAL FILING DATE: April 25, 2000
FOR: MELANOCYTE-STIMULATING HORMONE INHIBITORS

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

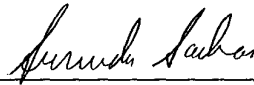
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

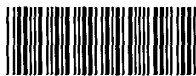
<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	11/118633	26 April 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. **PCT/JP00/02687**. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)

5P00/02687

09/926397

日本国特許庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

25.04.00	
REC'D 05 MAY 2000	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 4月26日

出願番号
Application Number:

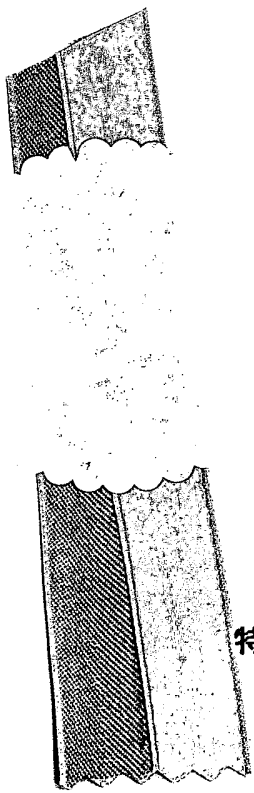
平成11年特許願第118633号

出願人
Applicant(s):

味の素株式会社

PRIORITY
DOCUMENT

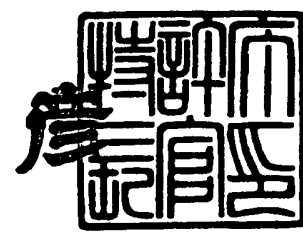
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



1999年12月17日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3089379

【書類名】 特許願

【整理番号】 MA43788

【提出日】 平成11年 4月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社ア
ミノサイエンス研究所内

【氏名】 塩尻 栄二

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社ア
ミノサイエンス研究所内

【氏名】 瀧野 嘉延

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社ア
ミノサイエンス研究所内

【氏名】 中條 博美

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社医
薬研究所内

【氏名】 伊地知 千織

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社医
薬研究所内

【氏名】 江藤 譲

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社ア
ミノサイエンス研究所内

【氏名】 岩崎 敬治

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100064687

【弁理士】

【氏名又は名称】 霜越 正夫

【電話番号】 03-5205-2384

【選任した代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049401

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9607453

【ブルーフの要否】 要

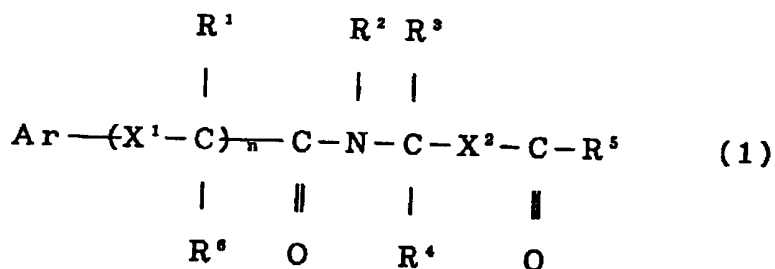
【書類名】 明細書

【発明の名称】 メラノサイト刺激ホルモン阻害剤

【特許請求の範囲】

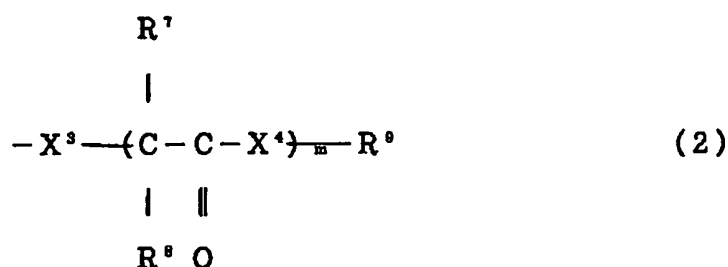
【請求項 1】 下記一般式 (1) で表されることを特徴とするナフチル基を有するジまたはトリペプチド誘導体またはその塩。

【化 1】



(式中、Ar は、置換基を有していてもよいナフチル基を、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に水素原子または置換基を有していてもよい炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を、 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい、アミノ酸の側鎖、アミノ基、アミジノ基、グアニジル基、炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のアミノアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のアミジノアルキル基、炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のグアニジノアルキル基または炭素原子数 6 ～ 12 のアミジノアリール基を、 X^1 は、存在しないかまたは炭素原子数 1 ～ 6 のアルキレン基、置換基として炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を有していてもよい炭素原子数 0 ～ 6 のアミノアルキレン基、または炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のオキシアルキレン基を、 X^2 は、存在しないかまたは炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖若しくは分岐のアルキレン基を、 R^6 は、水素原子または $-NHY$ を、Y は水素原子、炭素原子数 2 ～ 22 のアシル基、炭素原子数 1 ～ 22 のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 22 のヒドロキシアルキル基、または炭素原子数 1 ～ 22 のアルコキシル基を有する 3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基を、n は、0 または 1 の整数を、そして R^5 は、下記一般式 (2) で表される基を示す。

【化 2】



式中、 X^3 は、 $-O-$ または $-NR^{10}-$ を、 X^4 は、 $-O-$ または $-NR^{11}-$ を、 R^7 は、水素原子、アミノ酸の側鎖または炭素原子数1～6の直鎖若しくは分岐のアルキル基を、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に水素原子または炭素原子数1～6の直鎖若しくは分岐のアルキル基を、 R^9 は、水素原子、炭素原子数2～22のアシル基、炭素原子数1～22のアルキル基、炭素原子数1～22のヒドロキシアルキル基、または炭素原子数1～22のアルコキシル基を有する3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基を、そしてmは0または1の整数を表す。）

【請求項2】一般式(1)のArが1-ナフチル基又は2-ナフチル基で、 R^1 、 R^2 および R^3 がいずれも水素原子で、 R^4 がアミノ基またはグアニジル基を有する塩基性アミノ酸の側鎖で、 X^1 がメチレンで、 X^2 が存在せず、 R^6 が $-NHY$ で、Yが水素原子、炭素原子数2～22のアシル基、炭素原子数1～22のアルキル基、炭素原子数1～22のヒドロキシアルキル基または、炭素原子数1～22のアルコキシ基を有する3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基で、nが1で、 R^5 が一般式(2)で表される基であり、一般式(2)の X^3 が $-O-$ または $-NH-$ で、 X^4 が $-O-$ または $-NH-$ で、 R^7 がアミノ酸の側鎖、水素原子または炭素原子数1～6の直鎖若しくは分岐のアルキル基で、 R^8 が水素原子で、 R^9 が水素原子、炭素原子数2～22のアシル基、炭素原子数1～22のアルキル基、炭素原子数1～22のヒドロキシアルキル基、または炭素原子数1～22のアルコキシ基を有する3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基で、そしてmが0または1の整数であることを特徴とする請求項1記載のペプチド誘導体またはその塩。

【請求項3】一般式(1)で表されるペプチド誘導体がD-1-ナフチルア

ラニル-Arg-LeuNH₂、D-2-ナフチルアラニル-Arg-LeuNH₂、L-1-ナフチルアラニル-Arg-LeuNH₂またはL-2-ナフチルアラニル-Arg-LeuNH₂であることを特徴とする請求項1または2記載のペプチド誘導体またはその塩。

【請求項4】請求項1～3のいずれかに記載のペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種を有効成分として含有することを特徴とするメラノサイト刺激ホルモン阻害剤。

【請求項5】請求項1～3のいずれかに記載のペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種または請求項4記載のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする美白剤。

【請求項6】請求項1～3のいずれかに記載のペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種または請求項4記載のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする免疫機能調節剤。

【請求項7】請求項1～3のいずれかに記載のペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種または請求項4記載のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする食欲調節剤。

【請求項8】請求項1～3のいずれかに記載のペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種または請求項4記載のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤を有効成分として含有することを特徴とする化粧品または皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、メラノサイト刺激ホルモン阻害能を有する新規ペプチド誘導体及びそれを含有する美白剤、免疫機能調節剤、食欲調節剤、化粧品、および皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

メラノサイト刺激ホルモンは、人や動物の皮膚や毛の色の制御に関与しており、人の皮膚の色を黒くすることが知られている（例えば、Nature (1961) 189, 1

76-179)。その作用の要因としてメラノサイト刺激ホルモンがメラノサイトの増殖を促進するとともに、メラニンの生合成酵素であるチロシナーゼを活性化することが報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. (1995) 92, 1789-1793)。一方、メラノサイト刺激ホルモンは、皮膚表皮細胞が産生し、その産生量は紫外線照射により大きく上昇することが知られている (ACTH Relat. Pept. (1995) 6, 63-68)。これらのことより、メラノサイト刺激ホルモンは紫外線による日焼けの後の色素沈着の要因になっていると考えられる。

【0003】

メラノサイト刺激ホルモンの上記以外の作用として、マクロファージの一酸化窒素産生抑制や IL-10 を介した免疫抑制作用 (例えば Immunology Today (1997) 18, 140-145) 及び、食欲調節作用 (例えば Am. J. Physiol. 274 Endocrinol. Metab. 37 (1998) E627-E633) が知られている。

【0004】

以上のことより、メラノサイト刺激ホルモンの生成を抑制あるいはその働きを阻害することができれば、紫外線による色素沈着の防止、あるいは免疫異常症や免疫不全症の予防、改善または治療、あるいは食欲調節による体重の制御をすることができる。

【0005】

従来、メラノサイト刺激ホルモン阻害剤としては、His-D-Arg-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ (Peptides (1994) 15, 627-632) や D-Trp-Arg-Leu-NH₂ (Proc. Natl. Acad. Sci. (1995) 92, 2894-2898) 等が知られている。しかし、これらの阻害剤はいずれのペプチドも不安定なアミノ酸であるトリプトファンを含有しており、保存安定性が悪いという問題があった。また、これらは、爬虫類の皮膚や両生類の色素細胞を脱色することは知られているが、人の皮膚の色素沈着の原因であるメラニン生成やチロシナーゼのメラノサイト刺激ホルモンによる活性化を抑制する作用を有するか否かは明らかにされていない。

【0006】

また、その他のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤としては、アグウチタンパク

質やその断片ペプチドが色素沈着抑制作用を有することが知られているが (W0 97/00892)、製造が容易でなく、さらに保存安定性が悪いという問題があった。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、メラノサイト刺激ホルモンの働きを阻害し、延いては色素沈着を防止し、あるいは免疫異常症や免疫不全症の予防、改善または治療し、あるいは食欲調節による体重の制御をすることができ、また化粧品や皮膚外用剤として用いることができ、しかも容易に製造でき、かつ保存安定性に優れる新規ペプチド誘導体を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】

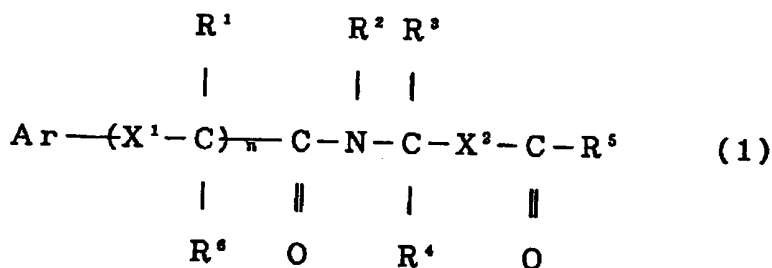
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (1) で表される新規ペプチド誘導体またはその塩によれば上記課題を解決することができるを見だし、このような知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は、下記一般式 (1) で表されることを特徴とするナフチル基を有するジまたはトリペプチド誘導体またはその塩に関する。

【0010】

【化3】



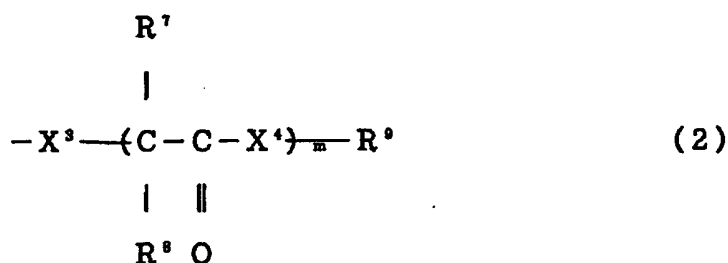
【0011】

(式中、Ar は、置換基を有していてもよいナフチル基を、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立に水素原子または置換基を有していてもよい炭素原子数 1 ~ 6 の直鎖または分岐のアルキル基を、 R^4 は、水素原子、置換基を有して

もよい、アミノ酸の側鎖、アミノ基、アミジノ基、グアニジル基、炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアミノアルキル基、炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアミジノアルキル基、炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のグアニジノアルキル基または炭素原子数 6～12 のアミジノアリール基を、 X^1 は、存在しないかまたは炭素原子数 1～6 のアルキレン基、置換基として炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を有していてもよい炭素原子数 1～6 のアミノアルキレン基、または炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のオキシアルキレン基を、 X^2 は、存在しないかまたは炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアルキレン基を、 R^6 は、水素原子または $-NHY$ を、 Y は水素原子、炭素原子数 2～22 のアシル基、炭素原子数 1～22 のアルキル基、炭素原子数 1～22 のヒドロキシアルキル基、または炭素原子数 1～22 のアルコキシル基を有する 3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基を、 n は、0 または 1 の整数を、そして R^5 は、下記一般式 (2) で表される基を示す。

【0012】

【化 4】



【0013】

式中、 X^3 は、 $-O-$ または $-NR^{10}-$ を、 X^4 は、 $-O-$ または $-NR^{11}$ を、 R^7 は、水素原子、アミノ酸の側鎖または炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に水素原子または炭素原子数 1～6 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を、 R^9 は、水素原子、炭素原子数 2～22 のアシル基、炭素原子数 1～22 のアルキル基、炭素原子数 1～22 のヒドロキシアルキル基、または炭素原子数 1～22 のアルコキシル基を有する 3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル基を、そして m は 0 または 1 の整数を表す。)

【0014】

尚、上記一般式(1)で表されるペプチド誘導体は、文献未収載の新規化合物である。

【0015】

また、本発明は、上記一般式(1)で示されるペプチド誘導体またはその塩から選ばれる少なくとも一種を有効成分として含有することを特徴とするメラノサイト刺激ホルモン阻害剤、美白剤、免疫機能調節剤、食欲調節剤、化粧品または皮膚外用剤に関する。

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0017】

本発明の一般式(1)で表されるペプチド誘導体及びその塩においては、 R^6 は前記のように定義されるが、これがNHYのときのYの具体例として、例えば、水素原子、アセチル基、プロピオイル基、イソプロピオール基、*n*-ブチロイル基、イソブチロイル基、*sec*-ブチロイル基、*tert*-ブチロイル基、*n*-アミロイル基、*sec*-アミロイル基、*tert*-アミロイル基、イソアミロイル基、*n*-ヘキシロイル基、シクロヘキシロイル基、*n*-ヘプタノイル基、*n*-オクタノイル基、2-エチルヘキシロイル基、ノニオイル基、イソノニオイル基、デカノイル基、イソデカノイル基、ウンデカノイル基、ラウロイル基、トリデカノイル基、イソトリデカノイル基、ミリスチル基、パルミトイル基、イソパルミトイル基、ステアロイル基、イソステアロイル基、オレオイル基、ドコサノイル基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-アミル基、*sec*-アミル基、*tert*-アミル基、イソアミル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、ラウリル基、トリデシル基、イソトリデシル基、ミリスチル基、セチル基、イソセチル基、ステアリル基、イソステアリル基、オレイル基、ベヘニル基、2-ヒドロキシエチル基、2-

ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、2-ヒドロキシイソブチル基、2-ヒドロキシ-*sec*-ブチル基、2-ヒドロキシ-*tert*-ブチル基、2-ヒドロキシ-*n*-アミル基、2-ヒドロキシ-*sec*-アミル基、2-ヒドロキシ-*tert*-アミル基、2-ヒドロキシイソアミル基、2-ヒドロキシ-*n*-ヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-*n*-ヘプチル基、2-ヒドロキシ-*n*-オクチル基、2-ヒドロキシ-2-エチルヘキシル基、2-ヒドロキシノニル基、2-ヒドロキシイソノニル基、2-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシイソデシル基、2-ヒドロキシウンデシル基、2-ヒドロキシラウリル基、2-ヒドロキシトリデシル基、2-ヒドロキシイソトリデシル基、2-ヒドロキシミリスチル基、2-ヒドロキシセチル基、2-ヒドロキシイソセチル基、2-ヒドロキシステアリル基、2-ヒドロキシイソステアリル基、2-ヒドロキシオレイル基、2-ヒドロキシベヘニル基、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-プロピオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソプロピオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*n*-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*sec*-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*tert*-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*n*-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*sec*-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*tert*-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソアミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*n*-ヘキシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-シクロヘキシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*n*-ヘプチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-*n*-オクチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-(2-エチルヘキシル)オキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ノニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソノニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-デシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ウンデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ラウリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-トリデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソトリデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-

ミリスチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-セチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソセチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ステアリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソステアリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-オレイルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ベヘニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

【0018】

前記のように定義されるArとX¹との結合位置は特に限定されるものではなく任意に選ぶことができる。そして、これらの基の芳香環に結合した水素原子は、1個または複数個がハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルキル基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～6のヒドロキシアルキル基、ニトロ基、炭素原子数1～6のアルコキシル基またはカルボキシル基、あるいはスルホン酸で置換されている場合、複数の置換基は同一であっても異なっている場合であってもよい。

【0019】

Arの母骨格としては、1-ナフチル基または2-ナフチル基を挙げることができる。

【0020】

前記のように定義されるR⁴の具体例としては、例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン酸、ホモシステイン酸等の酸性アミノ酸、アラニン、β-アラニン、2-アミノ酪酸、バリン、ノルバリン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、スレオニン、セリン、ホモセリン、チロシン、ドーパ、システイン、メチオニン、グルタミン、アスパラギン等の中性アミノ酸、リジン、ホモリジン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸の側鎖（アミノ酸からC(COOH)NH₂を除いた残基）、又は、水素原子を挙げることができる。これらの中で、塩基性アミノ酸の側鎖がより好ましい。アミノ酸側鎖の他には、アミジノ基を有するアミジノエチル、アミジノプロピル、アミジノブチル、アミジノペンチル、アミジノヘキシル、アミジノフェニル等を挙げることができる。

【0021】

一般式(2)における、前記のように定義される R^7 の具体例としては、例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン酸、ホモシステイン酸等の酸性アミノ酸、アラニン、 β -アラニン、2-アミノ酪酸、バリン、ノルバリン、ロイシン、ノルロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、トリプトファン、スレオニン、セリン、ホモセリン、チロシン、ドーパ、システイン、メチオニン、グルタミン、アスパラギン等の中性アミノ酸、リジン、ホモリジン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン等の塩基性アミノ酸の側鎖又は、水素原子を挙げることができる。これらの中で、疎水性側鎖を有する中性アミノ酸の側鎖がより好ましい。

【0022】

前記のように定義される R^9 の具体例としては、例えば水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-アミル基、*sec*-アミル基、*tert*-アミル基、イソアミル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、ラウリル基、トリデシル基、イソトリデシル基、ミリスチル基、セチル基、イソセチル基、ステアリル基、イソステアリル基、オレイル基、ベヘニル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシイソプロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、2-ヒドロキシイソブチル基、2-ヒドロキシ-*sec*-ブチル基、2-ヒドロキシ-*tert*-ブチル基、2-ヒドロキシ-*n*-アミル基、2-ヒドロキシ-*sec*-アミル基、2-ヒドロキシ-*tert*-アミル基、2-ヒドロキシイソアミル基、2-ヒドロキシ-*n*-ヘキシル基、2-ヒドロキシシクロヘキシル基、2-ヒドロキシ-*n*-ヘプチル基、2-ヒドロキシ-*n*-オクチル基、2-ヒドロキシ-2-エチルヘキシル基、2-ヒドロキシノニル基、2-ヒドロキシイソノニル基、2-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシイソデシル基、2-ヒドロキシウンデシル基、2-ヒドロキシラウリル基、2-ヒドロキシトリデシル基、2-ヒドロキシイソトリデシル基、2-ヒドロキシミリスチル基、2-ヒドロキシセチル基、2-ヒドロキシイソセチル基、2-ヒドロキシステアリル基、2-ヒドロ

キシイソステアリル基、2-ヒドロキシオレイル基、2-ヒドロキシベヘニル基、3-メトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-エトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-プロピオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソプロピオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-n-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-sec-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-tert-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-n-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-sec-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-tert-アミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソアミルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-n-ヘキシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-シクロヘキシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-n-ヘプチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-n-オクチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-(2-エチルヘキシル)オキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ノニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソノニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-デシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ウンデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ラウリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-トリデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソトリデシルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ミリスチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-セチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソセチルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ステアリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-イソステアリルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-オレイルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基、3-ベヘニルオキシ-2-ヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

【0023】

上記一般式(1)で表されるペプチド誘導体の各アミノ酸残基は、光学活性体またはラセミ体のいずれでも良い。

【0024】

上記一般式(1)で表される化合物の塩の具体例としては、例えば、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類

金属塩、アンモニア等の無機塩、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、リジン、オルニチン、アルギニン等の有機アミン塩、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン塩、塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩、等の無機酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、脂肪酸塩、酸性アミノ酸塩、ピログルタミン酸塩等の有機酸塩等の生理学的に許容される塩をあげることができる。これらの塩は二種以上を組み合わせて使用することもできる。

【0025】

本発明の、上記一般式(1)で表されるペプチド誘導体は、例えば以下のようにして合成することができる。まず、保護塩基性アミノ酸とカルボキシル基がアミド化された中性アミノ酸とを塩化メチレン中水溶性カルボジイミドにより縮合させた後、酸処理等により主鎖の保護基のみを除去した保護ジペプチドを得る。次に、この保護ジペプチドと側鎖にナフチルメチル基等のアリール基を有するN末端保護アミノ酸誘導体とを塩化メチレン中水溶性カルボジイミドにより縮合させ、得られる保護トリペプチドをパラジウム炭素触媒下で還元すること等により保護基を除去し、目的のペプチド誘導体を得る。また、N末端のみ脱保護した保護トリペプチドに酸無水物、酸塩化物、ハロゲン化アルキル、エポキシアルカンまたはアルキルグリシジルエーテルを反応させた後にパラジウム炭素触媒下で還元脱保護すること等により、N末端アミノ基をアシル化、アルキル化、ヒドロキシアルキル化または3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル化した種々の誘導体を得ることができる。

【0026】

また、カルボキシル基がアミド化された中性アミノ酸の代わりに、カルボキシル基がベンジル基で保護された中性アミノ酸を用い同様にして得られる保護トリペプチドを接触還元することにより、C末端がカルボン酸であるトリペプチドを得ることができる。さらに、塩基性アミノ酸側鎖の保護基や、カルボキシル基の保護基であるベンジル基を除去する前の段階で、同様にしてN末端アミノ基をア

シル化、アルキル化、ヒドロキシアルキル化または3-アルコキシ-2-ヒドロキシプロピル化した後に接触還元することにより種々の誘導体を得ることができる。また、さらにこのペプチド誘導体にアルコールを酸触媒下脱水縮合することにより種々のC末端カルボン酸エステル誘導体を得ることができる。

【0027】

さらに、主鎖のアミノ基と塩基性アミノ酸の側鎖が保護され、C末端がカルボン酸であるトリペプチドとアルキルアミンを脱水縮合反応させまたはエポキシアルカンもしくはアルキルグリシジルエーテルと付加反応させた後、同様に接触還元することにより、C末端カルボキシル基をエステル化またはアミド化した誘導体を得ることができる。

【0028】

本発明の新規化合物であるペプチド誘導体を有効成分とするメラノサイト刺激ホルモン阻害剤、美白剤、免疫機能調節剤、食欲調節剤、化粧品および皮膚外用剤は、適宜、経口又は非経口投与するものとして調製できるが、皮膚に作用させることを目的とする場合は、例えば塗布により直接投与するように調製される。この場合、化粧品または皮膚外用剤に本発明のペプチドおよびその塩から選ばれる少なくとも一種を配合することにより調製される。

【0029】

この場合、化粧品への本発明の新規ペプチド誘導体およびその塩から選ばれる少なくとも一種の配合量としては、化粧品の全量に占める割合として通常0.01~10重量%で、好ましくは0.1~5重量%添加するのがよい。本発明の皮膚外用剤への配合量としては、通常0.01~50重量%で、好ましくは0.1%~20重量%添加が適当である。0.01重量%未満では添加効果が発揮されず好ましくない。また、50重量%を超えると皮膚に対してきしみ感が生じる等使用感に問題があり好ましくない。

【0030】

本発明のペプチド誘導体およびその塩から選ばれる少なくとも一種を化粧品あるいは皮膚外用剤に配合して使用する際、一般に化粧品あるいは皮膚外用剤として使用されている成分を、本発明の効果を阻害しない範囲で添加することができ

る。一般に化粧品あるいは皮膚外用剤に使用されている成分としては、油性原料、界面活性剤、溶剤、保湿剤、高分子物質、粉体物質（粉末物質）、色素類、香料、その他の常用成分等を挙げることができる。

【0031】

油性原料としては、動植物油等の油脂類、ラノリン等のロウ類、パラフィン等の炭化水素、セタノール等の高級アルコール類、ステアリン酸等の高級脂肪酸、ステロール類、レシチン等のリン脂質類、ミリスチン酸等の合成エステル類、金属石鹸、シリコーン油等を挙げることができる。

【0032】

界面活性剤としては、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、乳化・可溶化剤等を挙げることができる。

【0033】

溶剤としては、エタノール等の低級アルコール類、エーテル類、グリセリン類、液状非イオン界面活性剤、液状油性原料、その他の有機溶剤、水等を挙げることができる。

【0034】

保湿剤としては、グリセリン等の多価アルコール類、ピロリドンカルボン酸等の有機酸塩類、尿素、ヒアルロン酸等のムコ多糖類、プロリン等のアミノ酸塩類等を挙げることができる。

【0035】

高分子物質としては、コラーゲン等の天然高分子化合物、部分脱アセチル化キチン等の半合成高分子化合物、カルボキシメチルセルロース等の合成高分子化合物等を挙げることができる。

【0036】

粉末物質としては、タルク等の無機顔料、合成マイカ等の機能性顔料、微粒子複合粉体（ハイブリッドファインパウダー）、二酸化チタン被覆雲母等の真珠光沢顔料、ホトクロミック顔料、ナイロンパウダー等の高分子粉体、N^E-ラウロイルリジン等の有機粉体等を挙げることができる。

【0037】

色素類としては、法定タール色素第一類、法定タール色素第二類、法定タール色素第三類、染毛剤、天然色素、鉱物性色素等を挙げることができる。

【 0 0 3 8 】

香料としては、ジャコウ等の動物性香料、ジャスミン油等の植物性香料、 α -アミルシンナムアルデヒド等の合成香料、調合香料等を挙げることができる。

【 0 0 3 9 】

化粧品あるいは皮膚外用剤におけるその他の常用成分としては、防腐・殺菌剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、キレート剤、褪色防止剤、緩衝剤、にきび用薬剤、ふけ・かゆみ防止剤、制汗防臭剤、熱傷用薬剤、抗ダニ・シラミ剤、角質軟化剤、乾皮症用薬剤、抗ウイルス剤、経皮吸収促進剤、ホルモン類、ビタミン類、アミノ酸・ペプチド類、タンパク質類、収れん剤、抗炎症剤、清涼・刺激剤、動植物由来成分、メラニン合成阻害剤（美白剤）、抗生物質、抗真菌剤、育毛剤等を挙げることができる。

【 0 0 4 0 】

本発明のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤、美白剤、免疫機能調節剤、食欲調節剤、化粧品および皮膚外用剤の剤型は特に制限されず、溶液状、ペースト状、ゲル状、固体状、顆粒状、粉末状、カプセル、エアゾル等の適当な剤型をとることができる。より具体的には、例えば、オイル、ローション、クリーム、乳液、ゲル、シャンプー、ヘアリンス、ヘアコンディショナー、エナメル、ファンデーション、リップスティック、おしろい、パック、軟膏、錠剤、注射液、顆粒、カプセル、香水、パウダー、オーデコロン、歯磨、石鹸、エアゾル、クレンジングフォーム等の剤型で用いることができる。

【 0 0 4 1 】

また、本発明のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤、美白剤、免疫機能調節剤、食欲調節剤、化粧品および皮膚外用剤は皮膚老化防止改善剤、皮膚炎症防止改善剤、浴用剤、養毛剤、皮膚美容液、日焼け防止剤、色素性乾皮症・日光蕁麻疹等の光線過敏症の防止改善剤、光アレルギーの防止改善剤、光免疫抑制の防止改善剤あるいは、外傷・あかざれ・ひびわれ等による肌荒れの防止改善剤等に用いることができる。

【0042】

さらにまた、本発明のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤または美白剤は、紫外線による色素沈着の予防や改善及び肝斑、雀卵斑や老人性色素斑の予防や治療に有用である。

【0043】

また、本発明のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤は、免疫異常症、免疫不全症等メラノサイト刺激ホルモンが関与する各種疾患の予防・治療薬あるいは、食欲調節による体重制御を目的として用いることができる。

【0044】

【実施例】

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0045】

尚、以下の実施例において、配合量は重量％で表し、またナフチルアラニル基またはナフチルアラニンをNa1と略記する。

【0046】

合成例1: D-1-Na1-Arg-LeuNH₂

Boc-Arg(Z)₂ (5 g、9.22 mmol) を塩化メチレン 75 ml に溶解し氷冷下、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (1.77 g、9.22 mmol)、HOBt (1.25 g、9.22 mmol) を加えた。そこへ、LeuNH₂ 塩酸塩 (1.61 g、9.68 mmol) およびトリエチルアミン (1.91 g、18.9 mmol) の塩化メチレン溶液 75 ml を10分かけて滴下した後、室温に戻し終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、5%クエン酸、5%炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧乾燥によりBoc-Arg(Z)₂-LeuNH₂ (5.8 g、8.86 mmol) を得た。

【0047】

得られたBoc-Arg(Z)₂-LeuNH₂ (2 g、3.1 mmol) をトリフルオロ酢酸 10 ml で処理することによりArg(Z)₂-LeuNH₂

(1.28g、2.3mmol)を得た。次に、得られたArg(Z)-LeuNH₂ (1.28g、2.3mmol)とZ-D-1-Nal (0.803g、2.3mmol)を同様にして縮合させZ-D-1-Nal-Arg(Z)-LeuNH₂ (1.63g、1.84mmol)を得た。次に、得られたZ-D-1-Nal-Arg(Z)-LeuNH₂ (1.63g、1.84mmol)をメタノール1000mlに溶解させ、パラジウム炭素触媒下で還元することによりD-1-Nal-Arg-LeuNH₂ (0.80g、1.66mmol)を得た。

【0048】

合成例2：D-2-Nal-Arg-LeuNH₂

Z-D-1-Nalの替わりにZ-D-2-Nalを用いた以外は合成例1と同様にしてD-2-Nal-Arg-LeuNH₂を得た。

【0049】

合成例3：L-1-Nal-Arg-LeuNH₂

Z-D-1-Nalの替わりにZ-L-1-Nalを用いた以外は合成例1と同様にしてL-1-Nal-Arg-LeuNH₂を得た。

【0050】

合成例4：L-2-Nal-Arg-LeuNH₂

Z-D-1-Nalの替わりにZ-L-2-Nalを用いた以外は合成例1と同様にしてL-2-Nal-Arg-LeuNH₂を得た。

【0051】

上記合成例で得られた化合物のマスペクトル(ESI-MS)の結果を下記第1表に示す。

【0052】

【表1】

第1表：ESIマスペクトル

合成例	化合物	分子量	
		計算値	測定値 (MH+)
合成例1	D-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	483	484
合成例2	D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	483	484
合成例3	L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	483	484
合成例4	L-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	483	484

【0053】

試験例1：メラノサイト刺激ホルモン受容体阻害試験

B16メラノーマ細胞を12穴プレートに1穴あたり 1×10^4 cellsになるように蒔き、37℃、5%CO₂存在下で48時間培養した。培養後、1穴あたり1mlの無血清培地（血清を含有しないD-MEM培地）で洗ったのち、1mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン、10nM α -MSH（メラノサイト刺激ホルモン）、および種々の濃度の薬剤（D-1-Nal-Arg-LeuNH₂、D-2-Nal-Arg-LeuNH₂、またはL-1-Nal-Arg-LeuNH₂）を含む無血清培地を1穴あたり1ml添加し、37℃で5分間インキュベートした。インキュベート後、培地をプレートから完全に除去し、そこに氷冷した2.5%過塩素酸を1ml正確に加え、そのまま氷冷下で30分インキュベートして細胞内のcAMPを抽出した。インキュベート後、1穴あたり90μlの4.2M水酸化カリウム溶液を添加して抽出液を中和した。中和した抽出液を、4℃、12,000rpmで10分間遠心し、上清中のcAMP量をBiotrak cAMP EIA System（ファルマシア、アマシャム社製）を用いて定量した。どの薬剤も10nM MSH刺激による細胞内cAMP産生を1mMでほぼ完全に阻害した。10nM MSHによるcAMP産生に対する各薬剤の50%阻害濃度（IC₅₀）を下記第2表に示す。同表に示すように本品はMSHのcAMP上昇作用を効果的に阻害した。

【0054】

【表2】

第2表：メラノサイト刺激ホルモン阻害試験

被験化合物	50%阻害濃度 (IC50, nM)
D-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	540
D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	42
L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	470
D-Trp-Arg-LeuNH ₂	230

【0055】

試験例2：ヒトメラノサイトのメラニン生成抑制試験

対数増殖期にあるヒトメラノサイトをトリプシン処理し、Medium 154s (クラボウ製、増殖因子入り(HMGS)) にて 1.5×10^5 個で6穴プレートに播種した。37℃、5%CO₂濃度の炭酸ガスインキュベータで培養した。1日後、HBS (Hepes Buffer Saline)でリンスを行い培地をMCDB153(ウシ胎児血清、インシュリン、b-FGF、トランスフェリン、およびトコフェロール含有)に交換し、さらに2日間培養した。美白剤(被験化合物)を200μM、20μMまたは2μMの濃度になるようにMCDB153(ウシ胎児血清、インシュリン、b-FGF、トランスフェリンおよびトコフェロール含有)+α-MSHで調整し、6穴プレートに添加した。また、美白剤を添加しないMCDB153(ウシ胎児血清、インシュリン、b-FGF、トランスフェリンおよびトコフェロール含有)+α-MSH、およびMCDB153(ウシ胎児血清、インシュリン、b-FGF、トランスフェリンおよびトコフェロール含有)のみの6穴プレートも同時に培養した。2日毎に2回、上記美白剤含有 MCDB153(ウシ胎児血清含有)で培地交換した。

【0056】

1回目の美白剤添加後、6日目にメラニン生成抑制効果の確認を行った。すなわち、6穴プレートの培地を吸引除去し、HBSでリンスした。その後6穴プレートを風乾し、1/5M NaOH 230μlを添加してメラノサイト内のメラニンを溶解した。この溶解液(200μl)をマイクロプレートリーダー(475nm)のAbs(吸光度)で評価した。被験化合物のメラニン産生抑制率は、下記式(1)により算出した。結果を第3表に示す。

【0057】

【数1】

メラニン生成抑制率 (%)

$$= \{1 - (A_1 - A_3) / (A_2 - A_3)\} \times 100 \quad (1)$$

A₁: 被験化合物及びMSHともに添加時の475nmの吸光度A₂: 被験化合物不添加、MSH添加時の475nmの吸光度A₃: 被験化合物及びMSHともに未添加の時の475nmの吸光度

【0058】

【表3】

第3表: メラニン生成抑制試験

被験化合物	添加濃度 (μ M)	抑制率 (%)
D-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	20	43
	200	52
D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	2	49
	20	51
	200	70
L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	20	8
	200	28
D-Trp-Arg-LeuNH ₂	20	24
	200	57

【0059】

第3表に示すように、被験化合物はメラノサイト刺激ホルモン添加により上昇したメラノサイトのメラニン生成を効果的に抑制した。これより、被験化合物はメラノサイト刺激ホルモン誘起メラニン生成に対する抑制能を有するものであることが分かる。

【0060】

試験例3: 保存安定性試験

本発明のD-2-Nal-Arg-LeuNH₂および既知のメラノサイト刺激ホルモン阻害剤であるD-Trp-Arg-LeuNH₂について、各々0.1%水溶液を調製し、4℃において6か月間保存し、着色の程度をAPHA(American Public Healthy Association)法の標準色と比較することにより、保存安定性を評価した。結果を下記第4表に示す。

【0061】

【表4】

第4表：保存安定性試験

	被験化合物	着色の程度 (APHA標準色)
実施例	D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	20
比較例	D-Trp-Arg-LeuNH ₂	200

【0062】

第4表に示すように、本発明のD-2-Nal-Arg-LeuNH₂は、APHAの値が20であり、ほとんど着色していないのに対し、既存のMSH阻害剤であるD-Trp-Arg-LeuNH₂は、APHA値が200であり、着色が大きい。これより本発明のD-2-Nal-Arg-LeuNH₂は、良好な安定性を示すことがわかる。

【0063】

以上の試験結果を下記第5表にまとめて示す。

【0064】

【表 5】

第5表：MSH阻害剤評価結果

被験物質	MSH阻害能	メラニン生成抑制能	保存安定性
D-1-NaI-Arg-LeuNH ₂	B	B	未実施
D-2-NaI-Arg-LeuNH ₂	A	A	A
L-1-NaI-Arg-LeuNH ₂	B	B	未実施
D-Trp-Arg-LeuNH ₂	B	B	C

評価基準

MSH阻害能：	本試験における50%阻害濃度	評価
	100nM 以下	A
	101~1000nM	B
	1001nM 以上	C
メラニン生成抑制能：	本試験においてメラニン生成抑制能を示す最小濃度	評価
	1~10μM	A
	11~100μM	B
	101μM 以上	C
保存安定性試験：	本試験における着色の程度(APH A標準色)	評価
	20以下	A
	21~100	B
	101以上	C

【0065】

上表より、本発明の化合物が総合的に優れていることが分かる。

【0066】

下記配合例1~11に示す配合で常法によりメラノサイト刺激ホルモン阻害剤、化粧品あるいは皮膚外用剤を調製した。

【0067】

【表 6】

配合例 1 : 錠剤	
D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	10 重量%
乳糖	50
デンプン	20
カルボキシルメチルセルロース	19
ステアリン酸マグネシウム	1

【0068】

【表 7】

配合例 2 : 注射剤	
D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	0.1 重量%
ブドウ糖	2.0
注射用水	残部

【0069】

【表 8】

配合例 3 : 軟膏剤	
N-ラウロイル-D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	1.0 重量%
尿素	20.0
白色ワセリン	15.0
軽質流動パラフィン	6.0
セタノール	3.0
ステアリルアルコール	3.0
モノステアリン酸グリセリル	5.0
香料	適量
防腐剤	適量
緩衝剤	1.0
精製水	残部

【0070】

【表 9】

配合例 4 : クリーム

D-2-Nal-Arg-LeuOEt	1.0 重量%
コウジ酸	1.0
ステアリン酸	2.0
ポリオキシエチレン(25)セチルエーテル	3.0
モノステアリン酸グリセリル	2.0
オクチルドデカノール	10.0
セタノール	6.0
還元ラノリン	4.0
スクワラン	9.0
1,3-ブチレングリコール	6.0
ポリエチレングリコール(1500)	4.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【0071】

【表 10】

配合例 5 : クリーム

D-2-Nal-Arg-LeuOEt	1.0 重量%
アルブチン	1.0
ステアリン酸	2.0
ポリオキシエチレン(25)セチルエーテル	3.0
モノステアリン酸グリセリル	2.0
オクチルドデカノール	10.0
セタノール	6.0
還元ラノリン	4.0
スクワラン	9.0
1,3-ブチレングリコール	6.0
ポリエチレングリコール(1500)	4.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【0072】

【表 11】

配合例 6 : 乳液

D-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	2.0 重量%
レチノール	0.1
ミツロウ	0.5
ワセリン	2.0
モノステアリン酸グリセリル	1.0
モノオレイン酸ポリエチレングリコール	1.0
メチルポリシロキサン	2.0
セタノール	1.0
スクワラン	6.0
カルボキシビニルポリマー	0.5
1,3-ブチレングリコール	4.0
エタノール	5.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残部

【0073】

【表 12】

配合例 7 : ジェル

N-アセチル-D-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	0.05 重量%
流動パラフィン	12.0
トリ(2-エチルヘキサン酸)グリセリル	50.0
ソルビット	10.0
ポリエチレングリコール(400)	5.0
アシルメチルタウリン	5.0
ポリオキシエチレン(20)イソセチルエーテル	10.0
香料	適量
防腐剤	適量
精製水	残部

【0074】

【表 13】

配合例 8 : 美容液

D-2-Nal-Arg-LeuNH ₂	0.5 重量%
ジプロピレングリコール	5.0
ポリエチレングリコール(400)	5.0
エタノール	10.0
カルボキシビニルポリマー	0.5
アルギン酸ナトリウム	0.5
水酸化カリウム	0.2
モノステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	1.0
モノオレイン酸ソルビット	0.5
オレイルアルコール	0.5
プラセンタエキス	0.2
酢酸dl- α -トコフェロール	0.2
香料	適量
防腐剤	適量
褪色防止剤	適量
精製水	残部

【0075】

【表 14】

配合例 9 : バック

L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	3.0 重量%
ポリビニルアルコール	15.0
カルボキシメチルセルロース	5.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
エタノール	12.0
ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル	0.5
香料	適量
防腐剤	適量
緩衝剤	適量
精製水	残部

【0076】

【表 15】

配合例 10 : ファンデーション

N-ラウロイル-L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	5.0 重量%
流動パラフィン	10.0
モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	3.5
プロピレングリコール	3.0
酸化チタン	9.0
カオリン	24.0
タルク	42.0
着色顔料	3.0
香料	適量
防腐剤	適量
酸化防止剤	適量

【0077】

【表 16】

配合例 11 : 洗顔料

L-1-Nal-Arg-LeuNH ₂	0.5 重量%
N-ラウロイルグルタミン酸トリエタノールアミン塩	25.0
ラウリン酸トリエタノールアミン	5.0
ポリオキシエチレン(4)ポリオキシプロピレン(11)ブチルエーテル	5.0
エタノール	3.0
香料	適量
防腐剤	適量
精製水	残部

【0078】

【発明の効果】

本発明のペプチド誘導体は、メラノサイト刺激ホルモンの働きを阻害し、延いては色素沈着を防止し、あるいは免疫異常症や免疫不全症の予防、改善または治療し、あるいは食欲調節による体重の制御をすることができ、化粧品や皮膚外用

剤として用いることができ、しかも容易に製造でき、かつ保存安定性に優れる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】色素沈着を防止し、あるいは免疫異常症や免疫不全症の予防、改善または治療し、あるいは食欲調節による体重の制御をすることができ、化粧品や皮膚外用剤として用いることができ、しかも容易に製造でき、かつ保存安定性に優れるメラノサイト刺激ホルモン阻害剤を提供すること。

【解決手段】ナフチル基を有するジまたはトリペプチド及びそれらの誘導体並びにその塩から選ばれる一種または二種以上を有効成分として含有することを特徴とする、メラノサイト刺激ホルモン阻害剤。

【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日	1991年 7月 2日
[変更理由]	住所変更
住 所	東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名	味の素株式会社

100

100